Právní aspekty aplikace střevního mikrobiomu

Šárka Špeciánová

Ústav veřejného zdravotnictví a medicínského práva 1. LF UK, Praha

Aplikace střevního mikrobiomu, tzv. transplantace stolice, je v současné době diskutovaný léčebný postup, který je předmětem odborného zájmu nejenom po medicínské, ale i po právní stránce. Cílem tohoto článku je uvést současný právní pohled na tuto problematiku s nástinem možných nově právně regulovaných oblastí. Problematika se dotýká nejenom právní úpravy obsažené v občanském zákoníku v části věnované produktům vznikajícím v lidském těle, ale též i dalších zákonů z oblasti medicínského práva. Je zmíněn i pohled regulačních autorit v EU. Je zřejmé, že regulační autority EU ponechávají tuto oblast na právní úpravě jednotlivými členskými státy EU.

Klíčová slova: mikrobiom, transplantace stolice, produkty vznikající v lidském těle, farmakologické, metabolické i imunologické účinky působení, občanský zákoník, zákon o léčivech, zákon o zdravotnických prostředcích, zákon o tkáních a buňkách, transplantační zákon, úprava de lege ferenda.

Legal aspects of intestinal microbiome application

Application of intestinal microbiome (Fecal Microbiota Transplantation) is currently discussed treatment procedure which is the subject of professional interest not only when it comes to its medical aspects, but also its legal regulation. The aim of this article is to introduce a legal perspective on this subject matter and outline possible newly regulated areas. The subject matter is linked not only with the legislation contained in the Czech Civil Code in the section devoted to products having its origin in the human body, but also with other laws in the area of medical law. The position of regulatory authorities in the EU is also mentioned. It is apparent that EU's regulatory authorities leave this area for the legislation of individual EU member States.

Key words: microbiome, fecal microbiota transplantation, products arising in the human body, pharmacological, metabolic and immunological effects of action, Civil code, Law on medicines, Law on medical devices, Law on tissues and cells, Transplantation Law, legal regulation de lege ferenda.

Úvod

Díky novým technologiím, zejména sekvenování DNA, se daří pochopit komplexitu a složení mikrobiomu. Mikrobiom obsahuje přibližně 1 150 různých bakteriálních druhů.¹ Pro aplikaci střevního mikrobiomu se používají též názvy transplantace stolice, fekální mikrobiální transplantace či fekální bakterioterapie. Uvádí se též zkratka FMT z anglického označení „Fecal Microbiota Transplantation“ (dále jen „FMT“ či „transplantace stolice“). V této souvislosti je třeba zohledňovat pojem „mikrobiom“ (množina všech druhů mikrobů, které byly v daném prostředí zjištěny pomocí molekulárně biologických metod, hlavně genetických analýz) a „mikrobiota“ (množina všech druhů, které obývají dané prostředí – jedná se o obecnější pojem).

Jedná se o přenos celé fekální mikrobiální komunity od dárce k pacientovi, který má narušený nebo vyčerpaný střevní mikrobiální ekosystém.² Transplantace stolice je technika známá a praktikovaná po staletí. Záznamy jsou datovány až do 4. stol. do Číny, kde se konzumace směsi fekálních látek a vody, označované jako „žlutá polévka“, používala jako prostředek k léčbě otravy jídlem a při průjmeh.³ V moderním lékařství bylo první úspěšné použití FMT hlášeno v roce 1958 od Eisemana a spolupracovníků⁴, kteří ošetřovali čtyři pacienty s pseudomembranózní kolitidou způsobenou *Clostridioides* (dříve *Clostridium*) *difficile* (CD), který byl v té době neznámý.

Podle klinické studie⁵ dokáže fekální transplantace upravit poruchy střevní dysmikrobie, a tím pozitivně ovlivnit⁶ záněty střev způsobené

1. Tutková M, Kučerová-Rudá J. Mikrobióm v súvislosti s metabolickým syndrómom a možností terapeutického využitia jeho ovplyvnenia. Čes. slov. Farm. 2018; 67: 71–80.

2. König J, Siebenhaar A, Hogenauer C et al. Consensus report: faecal microbiota transfer – clinical applications and procedures. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 222–239.

3. Shi YC, Yang YS. Fecal microbiota transplantation: current status and challenges in China. JGH Open 2018; 2: 114–116.

4. Eiseman B, Silen W, Bascom GS et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958; 44: 854–859.

5. Brandt J, Lawrence J. Fecal Transplantation for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2012: 191–194.

6. Fekální transplantace sama o sobě neléčí zánět střev vyvolaný *C. difficile*. V důsledku této infekce (ale i z jiných příčin) vznikají těžké poruchy střevní mikroflóry a ty se léčí převodem stolice od zdravého dárce. Transplantace stolice tak nastolí mikrobiomovou rovnováhu a v důsledku nepůsobení patogenních bakterií nedochází k poškození střev častými záněty.

bakterií *Clostridioides Difficile* až u 93 % pacientů. Též má pozitivní vliv na léčbu dalších onemocnění trávicího traktu, jako je syndrom dráždivého tračníku a ulcerózní kolitidy⁷. Jsou prováděny další studie za účelem prokázání účinnosti a bezpečnosti použití fekální transplantace u léčby dalších onemocnění, jako je jaterní encefalopatie⁸, metabolický syndrom⁹ a kolonizace střeva multirezistentními bakteriemi.¹⁰

Transplantace stolice je již poměrně častým léčebným postupem soudě podle dostupných informací pro pacienty. Pacientům s rekurentní infekcí *Clostridioides difficile* je tento léčebný postup k dispozici na několika desítkách gastroenterologických, infektologických a interních pracovištích v České republice. Hovoří se i o rozšíření oblastí, ve kterých by aplikace střevního mikrobiomu pacientovi mohla zmírnit či vyléčit jeho zejména chronické obtíže. V rámci klinických hodnocení léčiv se sleduje možná spojitost mezi účinností zkoumaného léčiva a střevní mikrobiotou konkrétního pacienta.

V medicínské oblasti je zřejmý velký posun při ověřování účinnosti a bezpečnosti tohoto postupu. Je však nutné se zabývat otázkou, jaká právní úprava umožňuje lékařům aplikovat pacientovi střevní mikrobiotu a zároveň i mikrobiom.

Přístupy poskytovatelů zdravotních služeb se liší. Jedná se o výzkumný projekt podléhající posouzení zejména etickou komisí poskytovatele zdravotních služeb, který tento výzkum provádí, jako je tomu u několika poskytovatelů. Je-li to takto vyhodnoceno poskytovatelem zdravotních služeb, pacient je informován o aplikaci stolice jako o experimentálním postupu, pokud se nejedná o aplikaci při zánětech střev vyvolaných *C. difficile*. Pacient je si vědom o zařazení do výzkumu po řádném informování a podpisu informovaného souhlasu.¹¹

U jiných poskytovatelů zdravotních služeb se pacient dozvídá i informace, že se jedná v současnosti o léčebnou metodu¹² zejména k léčbě těžkých, přetrvávajících a opakujících se průjemovitých onemocnění vyvolaných bakterií CD. Z popisu v informaci pro pacienta je možné dovodit, že je tento postup aplikován i v jiných indikacích, neboť uvedená léčba průjemovitých onemocnění vyvolaných bakterií CD je pouze demonstrativní, nikoliv taxativní výčet indikací.

Je zřejmé, že se jedná o odlišné režimy, ve kterých je tento postup prováděn. Stanovení řádného režimu a vyhodnocení aplikovatelné právní úpravy je však klíčové i z pohledu možných odpovědnostních vztahů vznikajících v případě způsobené újmy na zdraví. Na druhou stranu je již

možné od 1. 1. 2020 vykazovat výkon s kódovým označením č. 23 200 – fekální bakteriaterapie (FBT) při léčbě rekurentní klostridiové kolitidy. Jedná se o vykazání činností spojených s převzetím stolice od dárce, její homogenizace, filtrace a následné aplikace pacientovi¹³.

Zaměříme-li se čistě prakticky na tuto oblast, toto právní vyhodnocení je mimo jiné potřebné i pro úpravu pojistné smlouvy poskytovatele zdravotních služeb¹⁴, neboť způsobená újma na zdraví při provedení výzkumných projektů (jednalo by se o nové indikace, které nejsou zahrnuty ve standardech léčebné péče¹⁵) je zpravidla ve výluce z pojistného krytí u smluv o pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb. Tento text přináší možné de lege ferenda úvahy na úpravu stávající právní úpravy.

Produkty vznikající v lidském těle a právní úprava v občanském zákoníku

Stolici tvoří nestravitelné zbytky potravy, odloučené střevní buňky a velké množství střevních bakterií (stolice se tvoří i při hladovění), 70 % tvoří voda¹⁶. Úpravu pro nahlížení na stolici z pohledu práva subsidiárně nalézáme v občanském zákoníku¹⁷. Tato úprava pojednává o ochraně odňatých částí lidského těla, z čehož by se dal dovodit i náhled na stolici.

Člověk, jemuž byla odňata část těla, má právo dozvědět se, jak s ní bylo naloženo. Naložit s odňatou částí lidského těla způsobem pro člověka nedůstojným nebo způsobem ohrožujícím veřejné zdraví se zakazuje. Odňatou část lidského těla lze za jeho života použít k účelům zdravotnickým, výzkumným nebo vědeckým, pokud k tomu dal dotýčný souhlas. K použití odňaté části těla člověka k účelu svou povahou neobvyklému se vyžaduje jeho výslovný souhlas vždy. Pro potřeby nakládání se stolicí a též k jejímu právnímu zařazení je pak důležité ustanovení občanského zákoníku¹⁸, které upřesňuje, že o tom, co má původ v lidském těle, platí obdobně to, co o částech lidského těla. Dodejme pro nastínění složitosti celého posouzení, že transplantací se přenáší kultura mikroorganismů, která žije ve střevě. Cílem transplantace není přenos lidských buněk, nýbrž bakterií (a dalších mikroorganismů). Je problematické vycházet z toho, že bakterie mají původ v lidském těle. Potrava nemá původ v lidském těle a stejně tak střevní bakterie, neboť byly do organismu vneseny až po narození. Obsah střeva se tak stává součástí zevního prostředí.

Občanský zákoník tak rozšiřuje aplikovatelnost pravidel, která jsou stanovena pro odňaté části lidského těla i na to, co má původ v lidském

7. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102–109.

8. Bajaj JS, Kssam Z, Fagan A et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomised clinical trial. *Hepatology* 2017; 66: 1727–1738.

9. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–6.e7.

10. Singh R, de Groot PF, Geelings SE et al. Fecal microbiota transplantation against intestinal colonization by extended spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae: a proof of principle study. *BMC Res Notes* 2018; 11: 190.

11. Vychází se z doporučených postupů – evropský a český na www.infekce.cz, kde je již tato léčba integrální součástí postupu při rekurentní a těžké infekci *Clostridioides difficile*. V ostatních indikacích se jedná o experimentální metodu.

12. K tomuto bližší informace pro pacienta a informovaný souhlas s fekální bakteriaterapií http://www.ftn.cz/upload/ftn/Kliniky/interna/dokumenty/inf_souhlasy/int_F-TN-980_IS_-_Fekalni_bakteriaterapie_transplantace_stolice.pdf.

13. Vyhl. č. 269/2019 Sb., kterou se mění vyhláška č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů.

14. Úprava dle ustanovení § 45 odst. 2 písm. n) zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), ve znění pozdějších předpisů.

15. Jedná se o Doporučený postup fekální bakteriaterapie pro léčbu rekurentní klostridiové kolitidy ze dne 9. 4. 2018.

16. Vokurka M, Hugo J, a kol. Velký lékařský slovník, 7. vydání. Praha: Maxdorf, 2007, s. 296.

17. Ustanovení § 111 zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník, ve znění pozdějších předpisů.

18. Konkrétně ustanovení § 111 odst. 3 občanského zákoníku.

těle. Nedomnívám se však, že by občanský zákoník tímto ustanovením uváděl, že i odpadní produkty jsou částí lidského těla.¹⁹ Uvádí se tím pouze rozšíření pravidel upravujících nakládání s částmi lidského těla i na další produkty vznikající v lidském těle. Nelze se ztotožnit s opačným závěrem, že stolice je částí lidského těla, neboť vzniká z potravy přijímané, proto se nestává jeho součástí, pouze je organismem zpracovávána díky biochemickým procesům. Určité látky obsažené v potravě lidské tělo zpracuje a využije ke své tělesné činnosti, velkou část však vyloučí jako nestravitelné zbytky, přičemž tato část není dotčena biochemickými procesy²⁰.

K tomuto se obdobně vyjadřuje i komentář k občanskému zákoníku²¹, který uvádí aplikovatelnost pravidel i na to, co má původ v lidském těle s tím, že není důvodu, proč by měl být odlišně chápán právní režim odňatých částí lidského těla v užším smyslu oproti jiným součástem organismu, popř. tomu, co z těla vychází přirozenou cestou. Při nakládání s tímto biologickým materiálem má člověk právo se k tomu vyjádřit.²² Proto v případě poskytnutí biologického materiálu ke zdravotnickým, výzkumným nebo vědeckým účelům (veškeré tyto důvody přicházejí v úvahu při transplantaci stolice) je třeba, aby k tomuto použití dal člověk souhlas. K použití odňaté²³ části těla člověka k účelu svou povahou neobvyklému se vyžaduje jeho výslovný souhlas vždy – domnívám se, že by se jednalo o jiné použití, než je tomu u transplantace stolice, navíc občanský zákoník již předpokládá použití pro zdravotnické, výzkumné nebo vědecké účely.

Komentář k občanskému zákoníku²⁴ nabádá k určité pružnosti při aplikaci zmíněných pravidel s ohledem na specifickou povahu jednotlivého případu, a to s respektem jak k autonomii vůle dotčeného člověka, tak k potřebě ochrany veřejného zdraví a pořádku a v souladu s dobrými mravy. Dodejme, že části lidského těla nejsou občanským zákoníkem obecně považovány za věc v právním smyslu²⁵. Věcí v právním smyslu tak není člověk, ani jeho mrtvé tělo, či části lidského těla. Člověk má právní osobnost od narození až do smrti, po smrti se již za osobu nepovažuje. Z tohoto důvodu zákonodárce upravil režim postavení lidského těla po smrti člověka, kdy zanikla jeho osobnost²⁶.

Výše uvedenou tezi, že části lidského těla nejsou považovány za věc v právním smyslu, prolamuje úprava v občanském zákoníku²⁷. Jedná-li se o vlasy nebo podobné části lidského těla, které lze bezbolestně odejmout bez znečistlivění a které se přirozenou cestou obnovují; ty lze přenechat jinému i za odměnu a hledí se na ně jako na věc movitou. Občanský zákoník výslovně zmiňuje vlasy, důvodová zpráva k občanskému zákoníku²⁸ hovoří i o nehtech či moči. Lze se proto domnívat, že požadované znaky by splňovala i stolice. Vycházíme-li z teze, že se na stolici hledí jako na movitou věc, může být na rozdíl od jiných částí lidského těla obchodovatelná. I pokud bychom nepřijali tezi o stolici jako movité věci a byla by vyloučena její obchodovatelnost, dárce by bylo možné kompenzovat náklady a nepohodlí, které je spojeno s odběrem tohoto biologického materiálu²⁹.

Právní předpisy aplikovatelné na problematiku nakládání se stolicí

Při právní analýze, které právní předpisy by bylo možné posoudit a dovodit jejich případnou aplikovatelnost a které se věnují i problematice jejího využití pro zdravotnické, výzkumné či vědecké účely, mohou přicházet v úvahu následující.

Pro potřeby tohoto článku a ve snaze analyzovat současnou právní úpravu a její aplikovatelnost na použití metody transplantace stolice je třeba uvést rozlišující pojmy, které jsou následně v textu používány v tomto významu. Stolice je tvořena nestravitelnými zbytky potravy, odloupanými střevními buňkami a velkým množstvím střevních bakterií. Transplantát stolice³⁰ je pak upravená stolice aplikovatelná příjemci, neboť pro transplantaci stolice není možné použít přímo stolici.

Pro právní analýzu se nabízí posouzení aplikovatelnosti zákona o léčivech³¹, transplantčního zákona³², zákona o lidských tkáních a buňkách³³, dále pak zákona o zdravotnických prostředcích³⁴ či zákona o potravinách³⁵.

1. Zákon o léčivech

Zákon o léčivech definuje léčivý přípravek jako látku či kombinaci látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, a to buď za účelem

19. K tomuto též odlišný názor Bojanova, DP, Bordenstein SROV. Fecal transplants: what is being transferred? PLoS Biol 2016 – Lidská mikrobiota se vyvinula po miliony let díky koexistenci s lidmi a je vysoce specifická pro jednotlivce; lze tedy snadno tvrdit, že mikrobiota tvoří nedílnou součást lidského těla. Kromě mikroorganismů jsou ve stolici přítomny epitelální buňky zbavené výstelky gastrointestinálního traktu, jakož i imunoglobuliny a metabolity.

20. K tomuto obdobně Těšínová J, Doležal T, Polícar R. Medicínské právo. 2. vydání. Praha: C.H. Beck, 2019 str. 260.

21. Švestka J, Dvořák J, Fiala J, a kol. Občanský zákoník. Komentář. Svazek I. Praha: Wolters Kluwer, a.s. 2014: str. 422.

22. K tomuto úprava v ustanovení § 111 odst. 2 občanského zákoníku.

23. V kontextu tohoto textu by bylo vhodnější uvádět „odebrané“.

24. Švestka J, Dvořák J, Fiala J, a kol. Občanský zákoník. Komentář. Svazek I. Praha: Wolters Kluwer, a.s. 2014: str. 423.

25. Dle ustanovení § 493 občanského zákoníku ve spojení s úpravou v ustanovení § 489 občanského zákoníku.

26. Viz úprava v ustanovení § 493 občanského zákoníku.

27. Ustanovení § 112 občanského zákoníku.

28. Švestka J, Dvořák J, Fiala J, a kol. Občanský zákoník. Komentář. Svazek I. Praha: Wolters Kluwer, a.s. 2014: str. 425.

29. Příkladem může být kompenzace času a nepohodlí při jednom odběru 60 USD – viz informace pro dárce stolice – Stool Donation – www.openbiome.org.

30. Nejedná se však o pojem vycházející z díky transplantčního zákona, je čistě jazykově odvozen o pojmu transplantace stolice, který je využíván i v anglické terminologii – Fecal Microbiota Transplantation. Pojem transplantát je definován v Vokurka M, Hugo J, a kol Velký lékařský slovník, 7. vydání. Praha: Maxdorf, 2007: str. 1035 jako orgán či část těla, které jsou transplantovány, štěp. Z povahy věci je zřejmé, že transplantát stolice není transplantátem ve významu, který se běžně v medicíně používá. Proto by se dalo polemizovat o vhodnosti užití tohoto označení ve vztahu k přenosu upravené stolice dárce do těla příjemce.

31. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů.

32. Zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon), ve znění pozdějších předpisů.

33. Zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách), ve znění pozdějších předpisů.

34. Zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů.

35. Zákon č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů.

obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy. Podání stolice formou její transplantace definici splňuje v případě, že cílem aplikace je ovlivnění funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického či metabolického účinku.

„Látkou“ se rozumí jakákoliv látka bez ohledu na její původ, který může být i lidský. Zákon o léčivech uvádí jako příklad lidskou krev, její složky a přípravky z lidské krve. Léčivou látkou se potom rozumí jakákoliv látka nebo směs látek určených k použití při výrobě nebo přípravě léčivého přípravku, která se po použití při této výrobě nebo přípravě stane účinnou složkou léčivého přípravku určenou k vyvinutí farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku za účelem obnovy, úpravy nebo ovlivnění fyziologických funkcí nebo ke stanovení lékařské diagnózy. Cílem transplantace stolice je právě obnova a úprava střevní mikroflóry a snaha o ovlivnění fyziologické funkce.

Státní ústav pro kontrolu léčiv na žádost nebo z vlastního podnětu dle zákona o léčivech³⁶ rozhoduje v případě pochybností, zda jde o léčivý přípravek, léčivou látku, léčivý přípravek podléhající registraci nebo o jiný výrobek³⁷. Nelze-li po posouzení všech vlastností výrobku jednoznačně určit, zda je výrobek léčivým přípravkem nebo jiným výrobkem, např. potravinou, platí, že se jedná o léčivý přípravek.

Zákon o léčivech tímto definuje postup pro určení výrobku. Pokud je plánovaná registrace léčivého přípravku a poté zavedení do distribuční praxe, tak je u nově vyvíjených hodnocených léčivých přípravků ověřena účinnost a bezpečnost v rámci klinických hodnocení. V případě transplantace stolice se lze s ohledem na specifčnost a variabilitu tohoto produktu domnívat, že tento postup není v nejbližších letech očekáván.

Právní předpisy regulující vývoj a výrobu léčiv upravují požadavky na sledovatelnost produktu, výrobu produktu ve shodě s farmaceutickou dokumentací³⁸, tj. aby vyrobený produkt byl reprodukovatelný a vyráběný v konzistentní podobě. Toto transplantát stolice nemůže ze své podstaty naplnit díky své individuální a proměnlivé povaze v závislosti na jednotlivých dárcích. Bezpečnost aplikovaného transplantátu stolice příjemci záleží na přísném výběru a screeningu dárce, protože neexistuje a ani nemůže existovat žádná standardizace produktu.

Pokud je transplantát stolice aplikován, nabízí se příprava dle právní úpravy individuálně vyráběného léčivého přípravku v lékárně.³⁹ Individuální příprava léčivého přípravku pro jednotlivého pacienta je upravena v zákoně o léčivech⁴⁰.

Pro jistou podobnost bychom mohli inspiračně vycházet z platné právní úpravy pro výrobu léčivých přípravků pocházejících z lidské plazmy a krve. I když i zde narážíme na velké odlišnosti, neboť lidská

plazma od různých dárců je stále homogenní co do složení, ale složení střevní mikrobioty je výrazně variabilní. Plazma pro frakcionaci je tekutá část lidské krve zbývající po oddělení buněčných elementů z krve odebrané do obalu s antikoagulačním roztokem nebo oddělená průběžnou filtrací nebo odstředováním nesrážlivé krve během plazmaferézy. Je určena k výrobě přípravků z plazmy, zejména albuminu, koagulačních faktorů a imunoglobulinů lidského původu a specifikována v monografii Evropského lékopisu (Ph. Eur.) „Human plasma for fractionation“.⁴¹ Pro svoji specifickou povahu a jedinečné složení transplantátu stolice se nedomnívám, že by požadavky na transplantát stolice mohly být v budoucnu vůbec specifikovány v Evropském lékopisu. Při standardizaci produktů z krve či plazmy dochází k definování nepřipustných patogenů, v této oblasti by jistá podobnost mohla být. Pokud bychom hledali možnou, čistě inspirativní právní úpravu pro úvahy de lege ferenda, která předpokládá variabilitu produktu v závislosti na jedinečnosti počáteční látky (suroviny), přichází v úvahu právní úprava nakládání s tkáněmi.

2. Transplantační zákon

Vycházíme-li v úvahách z díkce transplantačního zákona, stolice logicky není orgánem. Transplantační zákon ještě definuje tkáň a buňky jako stavební součásti lidského těla včetně pozůstatků získaných při chirurgických operacích, dále krvetvorné buňky získané z kostní dřeně, z periferní a pupečnickové krve. Výslovně je vyloučeno za tkáň a buňky považovat orgány, krev a její složky, pohlavní buňky embryonální a fetální tkáň a orgány, vlasy, nehty, placenty a též odpadové produkty tělního metabolismu. I když se proces přenosu upravené stolice do těla příjemce nazývá transplantací, tento postup nenaplnuje definici transplantace podle transplantačního zákona, neboť transplantací je proces směřující k obnovení specifických funkcí lidského organismu přenosem orgánu nebo tkáně od dárce do těla příjemce. Proto úpravu v transplantačním zákoně nelze použít pro aplikaci střevního mikrobiomu pacientovi, neboť se jedná o proces směřující k obnově specifických funkcí lidského organismu přenosem mikrobioty dárce.

Určitou možnou inspiraci pro rozvoj této metody však v transplantačním zákonu nacházíme. Odběrová centra by mohla sloužit nejenom k odběru stolice, ale i k vytvoření transplantátu připraveného za přísných podmínek sledujících bezpečnou aplikaci příjemci. K tomuto by mohly sloužit stávající tkáňové banky definované transplantačním zákonem. Tkáňové banky jsou určeny k zajišťování odběrů, k dalšímu zpracování, vyšetřování, konzervaci, skladování a distribuci. Při těchto vyjmenovaných činnostech tkáňové banky postupují podle zákona o lidských tkáních a buňkách.

36. Konkrétně ustanovení § 13 odst. 2 písm. h) zákona o léčivech.

37. Ustanovení § 24a zákona o léčivech definuje další náležitosti žádosti o toto rozhodnutí.

38. Příkladem farmaceutické dokumentace může být Plasma Master File – PMF – základní dokument o plazmě, jak je uveden ve Směrnici 2001/83/ES (Příloha č. 1, Část III, čl. 1.1.a), je samostatný dokument oddělený od registrační dokumentace, který poskytuje veškeré podrobné informace o vlastnostech veškeré lidské plazmy použité jako výchozí materiál a/nebo surovina pro výrobu subfrakcí či mezioperačních frakcí, složek pomocných látek a účinné látky či účinných látek, které jsou součástí léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků.

39. Bližší úpravu nalezneme ve vyhl. č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky.

40. Konkrétně v ustanovení § 79 zákona o léčivech.

41. K tomuto blíže VYR-32 DOPLNĚK 14 verze 1 – Pokyny pro Správnou výrobní praxi – výroba léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy.

3. Zákon o lidských tkáních a buňkách

Zmíněný zákon o lidských tkáních a buňkách stanoví podmínky pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka, popřípadě ke zhotovení produktů z lidských tkání nebo lidských buněk určených k použití u člověka, a to při jejich darování, opatrování, vyšetřování, zpracování, skladování a distribuci. Vzhledem k tomu, že stolice pojmově nespadá pod definici tkání či buněk, jejichž nakládání je regulováno tímto právním předpisem, tento zákon je pro činnost spojené s aplikací stolice příjemci neaplikovatelný. De lege ferenda by však byl využitelný jako inspirační zdroj pro činnost zařízení, která upravují stolicí od dárce pro podání příjemci.

4. Zákon o zdravotnických prostředcích

Podle mechanismu účinku transplantátu stolice bychom mohli uvažovat i o klasifikaci stolice jako zdravotnického prostředku, pokud bychom vyloučili farmakologické, metabolické i imunologické účinky mikroorganismů v ní obsažené. Nelze však v budoucnu vyloučit jiné účinky, kterých by se využívalo při transplantaci stolice.

Zdravotnickým prostředkem totiž není transplantát, tkáň nebo buňka lidského původu, výrobek z nich odvozený a výrobek obsahující tkáň nebo buňku lidského původu. Výjimkou je výrobek, který obsahuje jako svou integrální součást látku, která může být při samostatném použití považována za složku léčivého přípravku nebo léčivý přípravek pocházející z lidské krve nebo lidské plazmy, a to v případě, že její působení představuje pouze doplňkový účinek k účinku zdravotnického prostředku. Ze souvětí uvedeného výše by se případně dala dovodit aplikovatelnost zákona o zdravotnických prostředcích, záleželo by však na mechanismu účinku, který by zdravotnický prostředek v těle příjemce transplantátu stolice vyvolával. Zdravotnické prostředky dle definice zákona o zdravotnických prostředcích nedosahují své hlavní zamýšlené funkce v lidském těle nebo na jeho povrchu farmakologickým, imunologickým nebo metabolickým účinkem; jejich funkce však může být takovými účinky podpořena.

Nelze proto vyloučit, že v budoucnu by byl klinicky ověřen i jiný mechanismus účinku než ten, který transplantát stolice spíše řadí mezi léčiva. Vzhledem k tomu, že právě výše uvedených účinků se při transplantaci stolice využívá a též z důvodu nemožnosti naplnit definice zákona o zdravotnických prostředcích, je aplikace tohoto právního předpisu na současné použití této metody vyloučena.

5. Zákon o potravinách

Také zákon o potravinách se nabízí jako možná právní úprava regulující nakládání se stolicí. Přicházela by v úvahu úprava regulující výrobu potravin pro zvláštní lékařské účely. Konkrétní druhy potravin, požadavky na zdravotní nezávadnost potravin určených pro zvláštní výživu, jejich složení, označování, podmínky a způsob jejich použití

upravuje v návaznosti na přímo použitelné předpisy Evropské unie vyhláška o potravinách určených pro zvláštní výživu⁴². Evropským nařízením⁴³ je zřízen Evropský úřad pro bezpečnost potravin a stanoví postupy týkající se bezpečnosti potravin. Toto nařízení dále definuje potravinu jako jakoukoliv látku nebo výrobek, zpracované, částečně zpracované nebo nezpracované látky, které jsou určeny ke konzumaci člověkem nebo u nichž lze důvodně předpokládat, že je člověk bude konzumovat⁴⁴. Mezi takové potraviny patří nápoje, žvýkačky a jakékoli látky včetně vody, které jsou úmyslně přidávány do potraviny během její výroby, přípravy nebo zpracování. Nařízení definuje, co mezi potraviny nezahrnuje a mimo jiné se jedná o léčivé přípravky⁴⁵, rezidua a kontaminující látky.

Současné znění zákona o potravinách proto již tuto definici neuvádí. Prováděcí vyhláška k zákonu definuje doplněk stravy jako potravinu, jejímž účelem je doplňovat běžnou stravu a která je koncentrovaným zdrojem vitaminů a minerálních látek (nebo dalších látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem), obsažených v potravíně samostatně nebo v kombinaci a která je určená k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích. Transplantát stolice by sice teoreticky mohl svými fyziologickými účinky naplnit tuto definici, mimo pochopitelně i další aspekty není možné dostát požadavkům stávající právní úpravy na výrobu potravin určených pro zvláštní výživu⁴⁶.

Zahraníční právní úpravy a možný vývoj de lege ferenda

Pro zajištění vysoké úrovně bezpečnosti a kvality transplantátu je klíčová právní regulace postupů, počínaje od pravidel pro vyšetření dárce, přes zajištění správné výrobní praxe až po předpisy upravující aplikaci transplantátu stolice. V rámci členských států Evropské unie je úprava nejednotná. Neexistuje harmonizované stanovisko týkající se klasifikace výrobků obsahujících živé bakterie buď jako izolované kmeny, nebo jako fekální transplantace. Tyto druhy produktů by mohly být potenciálně klasifikovány jako léčivé přípravky, zdravotnické prostředky nebo doplňky stravy, a to v závislosti na jejich objektivních charakteristikách, zamýšlené žádosti o zacházení nebo mechanismu činnosti. S ohledem na tuto úvahu by mělo být rozhodnutí o vhodné klasifikaci projednáno případ od případu v souladu s agenturou nebo příslušnými vnitrostátními orgány. Evropská Komise, GŘ pro zdraví & potravin (SANTE), jednotka B4 – lékařské produkty: kvalita, bezpečnost a inovace by měly být zapojeny do diskuse o klasifikaci (např. o požadavcích na screening dárce).⁴⁷

Od roku 2016 ve Spojených státech amerických FDA (Food and Drug Administration) reguluje transplantaci stolice jako nový hodnocený lék⁴⁸ s omezenou možností použití. Aplikace je možná pouze v nemocničních zařízeních u pacientů, kteří se léčí s rekurentní *Clostridioides difficile* infekcí refrakterní na standardní léčbu (dále jen „rCDI“). Výjimka pro

42. Vyhl. č. 54/2004 Sb., o potravinách určených pro zvláštní výživu a o způsobu jejich použití.

43. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 178/2002, kterým se stanoví obecné zásady a požadavky potravinového práva.

44. Z veřejně dostupných zdrojů se dozvídáme, že se pacienti snaží i o domácí výrobu kapslí, které poté polykají ve snaze pozitivně ovlivnit svůj mikrobiom.

45. Ve smyslu směrnice Rady 65/65/EHS a 92/73/EHS.

46. Tato problematika byla neformálně konzultována s odborníky odborné skupiny pro speciální druhy potravin a NRL pro aditiva v potravinách Státního zdravotního ústavu.

47. Mihokovic N. EMA Experience and Perspective Regulatory challenges in the drug-food continuum IMI Stakeholder Forum 2017. Microbiome forum, slide 13.

48. V angl. originálu uvedeno jako IND – investigational new drug.

aplikaci transplantace stolice pro rCDI je jediným regulačním rámcem, podle kterého mohou instituce USA aplikovat tento postup.⁴⁹

V posledních několika letech se výzkumníci zapojili do včasného neformálního dialogu s tzv. Innovation Task force v rámci Evropské lékové agentury (dále jen „EMA“) v souvislosti s výrobky obsahujícími živé bakterie. Tato jednání vedla k výměně informací týkajících se identifikace určitých právních, regulačních a vědeckých otázek vývoje léčivého přípravku nebo hraničních produktů. K těmto typům výrobků se také vztahují vědecké postupy CHMP (Committee for medicinal products for human use) týkající se vědeckých stanovisek. Právní základ pro poskytování vědeckého poradenství je uveden v evropském nařízení stanovující postupy pro registraci léčivých přípravků⁵⁰. EMA poskytne členským státům a orgánům Společenství nejlepší možné vědecké poradenství ke každé otázce týkající se hodnocení jakosti, bezpečnosti a účinnosti humánních nebo veterinárních léčivých přípravků, která jí je předložena v souladu s právními předpisy Společenství týkajícími se léčivých přípravků.

V současné době neexistují žádné humánní léčivé přípravky obsahující živé bakterie, které byly povoleny v rámci centralizovaného registračního postupu⁵¹. V důsledku toho v současné době neexistují žádné bezprostřední plány rozvoje pokynů EU, které by pokrývaly tyto výrobky s ohledem na dosud omezené zkušenosti (pracovní plán pro biologickou pracovní stranu (BWP) pro 2017).⁵²

Na základě individuální konzultace s pracovníky Státního ústavu pro kontrolu léčiv lze zmínit, že v České republice Státní ústav pro kontrolu léčiv zatím posuzoval pouze zařazení stolice aplikované v indikaci klostridiové enterokolitidy, kdy ji klasifikoval jako léčivý přípravek, neboť její účinek v této indikaci je založen na komplexním účinku mikroorganismů obsažených ve stolici dárce. Při léčbě rekurentní klostridiové enterokolitidy se uplatňují farmakologické, metabolické i imunologické účinky těchto mikroorganismů. Pokud by se aplikace posuzovala pro jiné indikace, nelze vyloučit jinou klasifikaci, neboť vždy bude záležet na mechanismu účinku, jenž se uplatní v dané indikaci.

V dubnu 2018 byl vydán Společností infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně Doporučený postup fekální bakteriaterapie pro léčbu rekurentní klostridiové kolitidy. Tento postup se nikterak nedotýká právní regulace použití transplantace stolice. V roce 2014 vznikla v Praze neformální pracovní skupina tvořená infektology, mikrobiology a gastroenterology, která v dalších letech organizovala setkání zájemců o problematiku CDI a FMT (Klostridiový den – každoročně konané setkání lékařů a dalších zdravotnických pracovníků

od roku 2015). Členové této skupiny na základě dobrovolných hlášení monitorují četnost provedených FMT na území České republiky. V období let 2015–2017 bylo v ČR provedeno více než 450 transplantací⁵³.

Jak již bylo zmíněno výše, pokud je transplantát stolice aplikován, nabízí se příprava dle právní úpravy individuálně vyráběného léčivého přípravku v lékárně.⁵⁴ Individuální příprava léčivého přípravku pro jednotlivého pacienta je upravena v zákoně o léčivech⁵⁵. Současná právní úprava z pochopitelných důvodů nereaguje na potřebu právně ukotvit postup vedoucí k aplikaci transplantátu stolice. V současné době lze léčivé přípravky připravovat pouze na základě lékařského předpisu pro jednotlivého pacienta, v souladu s Českým lékopisem nebo na základě technologického předpisu zpracovaného osobou oprávněnou k přípravě, pokud pro připravovaný léčivý přípravek není uveden příslušný článek v Českém lékopisu. Výše uvedený Doporučený postup fekální bakteriaterapie dle názoru autorky nelze považovat za technologický předpis ve smyslu zákona o léčivech. Rovněž tak pokyn Státního ústavu pro kontrolu léčiv – VYR-26 verze 2 – Pokyny pro Správnou výrobní praxi při výrobě léčivých látek upravuje pouze dílčí problematiku v tak široké oblasti, jakou je transplantace stolice.

Závěr

Transplantace stolice je v ČR indikována u pacientů s rekurentním a závažným průběhem střevní infekce *Clostridioides difficile*. Pacient má těžce poškozenou střevní mikroflóru, tak po ukončení ATB terapie nemoc opět vzplane. Transplantace se proto podává jako prostředek k normalizaci střevní mikroflóry, což má zabránit dalším atakám nemoci. Jsou též poskytovatelé zdravotních služeb, kteří tuto léčebnou metodu nabízejí pacientům v rámci probíhajících výzkumných projektů, které byly posouzeny etickou komisí příslušného poskytovatele zdravotních služeb⁵⁶. Do budoucna lze očekávat rozvoj dárcovských bank, které se budou věnovat vyšetření dárců a přípravě aplikovatelného filtrátu. Toto je směr, kterým se ubírají pracoviště v Nizozemí, Norsku a zejména v USA⁵⁷.

Nejenom v České republice, ale i v rámci právní úpravy EU lze de lege ferenda očekávat nové právní úpravy reagující na nové výzvy v medicíně. V rámci EU se vedou odborné diskuze o právním zakotvení použití transplantace stolice, stejně tak o možnosti využití např. působení larev mouchy bzučivky zelené při léčbě bércových vředů, popálenin a dalších nekrotických či infikovaných ran či pijavic při hirudoterapii. Jsou to výzvy jistě nejenom medicínské, ale i právní.

49. US Food and Drug Administration: Guidance for industry: enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies. – guidance vydaná v červenci 2013 a návrh guidance z března 2016.

50. K tomuto bližší čl. 57 odst. 1 Nařízení EP a Rady (ES) č. 726/2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky.

51. Centralizovaná registrace v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004.

52. Mihokovic N. EMA Experience and Perspective Regulatory challenges in the drug-food continuum. IMI Stakeholder Forum 2017. Microbiome forum, slide 14–15.

53. Doporučený postup fekální bakteriaterapie pro léčbu rekurentní klostridiové kolitidy – doporučený postup Společností infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně duben 2018. MUDr. J. Vejmelka při konzultaci doplňuje, že v ČR bylo provedeno více než 650 výkonů fekální bakteriaterapie, pracoviště jsou známa na základě volné spolupráce v rámci sítě FMT_CZE, data jsou prezentována na každoročním sympoziu Klostridiový den.

54. Bližší úpravu nalezneme ve vyhl. č. 84/2008 Sb., o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky.

55. Konkrétně v ustanovení § 79 zákona o léčivech.

56. Příkladem tohoto poskytovatele je IKEM – informace získána na základě individuální konzultace.

57. OpenBiome dárcovská banka byla v USA založena v roce 2012.